Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

Die Brauchbarkeit des Charcoat-Trijodthyronin-in-vitro-Tests in der Schilddrüsendiagnostik

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Rutz
aus Hamburg

Würzburg 1970

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

Die Brauchbarkeit des Charcoat-Trijodthyronin-in-vitro-Tests in der Schilddrüsendiagnostik

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Rutz
aus Hamburg

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. med. Wilhelm B ö r n e r
Korreferent: Professor Dr. med. Hans F r a n k e

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Prinzip des Trijodthyronin-in-vitro-Tests	1
1.2	Entwicklung zum Charcoat-T_3-Test	2
2.	METHODIK	5
2.1	Allgemeines	5
2.2	Charcoat-T_3-Test	5
2.3	Eigener T_3-Test	7
2.4	Statistische Analyse	8
3.	ERGEBNISSE	10
3.1	Vergleich des Charcoat-T_3-Tests mit dem eigenen T_3-Test	10
3.1.1	Untersuchungsgut	10
3.1.2	Treffsicherheit	13
3.1.3	Präzision	13
3.1.4	Korrelation zwischen dem Charcoat-T_3-Test und dem eigenen T_3-Test	17
3.1.5	Aussagefähigkeit des T_3-Tests	17
3.2	Dauer der Verwendbarkeit und langfristige Reproduzierbarkeit beim Charcoat-T_3-Test	20
3.2.1	Alterung von T_3-Lösung und "Charcoat"	20
3.2.2	Konstanz des Kontrollserums	21
4.	DISKUSSION	23
4.1	Zur Methodik	23
4.2	Zur Treffsicherheit	27
4.3	Normalbereiche	30
4.4	Zur Reproduzierbarkeit	31
4.5	Allgemeine Beurteilung des Charcoat-T_3-Tests	31
5.	ZUSAMMENFASSUNG	33
6.	LITERATURVERZEICHNIS	35

Verzeichnis der Abkürzungen

T_3	=	Trijodthyronin
$^{*}T_3$	=	radioaktiv markiertes Trijodthyronin
$^{131}J\text{-}T_3$	=	mit ^{131}J markiertes Trijodthyronin
$^{125}J\text{-}T_3$	=	mit ^{125}J markiertes Trijodthyronin
T_4	=	Thyroxin
T_3-Test	=	Trijodthyronin-in-vitro-Test
TBG	=	Thyroxin bindendes Globulin
TBA	=	Thyroxin bindendes Albumin
TBPA	=	Thyroxin bindendes Praealbumin
µCi	=	Mikrocurie (Einheit der Radioaktivität)
n	=	Fallzahl
m	=	Ereigniszahl
p (%)	=	relative Häufigkeit ($= \frac{m}{n} \cdot 100\ \%$)
$\bar{x}$	=	arithmetischer Mittelwert
s	=	Standardabweichung
$s_{\bar{x}}$	=	mittlerer Fehler des Mittelwerts
v (%)	=	Variationskoeffizient ($= \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\ \%$)
s_{rep}	=	"Genauigkeitsgrad" (der Reproduzierbarkeit)
v_{rep}	=	"Präzision" (= relativer Genauigkeitsgrad = Variationskoeffizient des Genauigkeitsgrades)
P	=	Irrtumswahrscheinlichkeit
VB	=	Vertrauensbereich

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0137

1. EINLEITUNG

In der Schilddrüsendiagnostik ist der Trijodthyronin-in-vitro-Test eines der meistbenutzten Screening-Verfahren. Seine besonderen Vorteile liegen in der Vermeidung jeder Strahlenbelastung des Patienten und in der Möglichkeit, den Test auch außerhalb nuklearmedizinischer Abteilungen durchführen zu können. Eine wichtige Voraussetzung dafür ist die Erleichterung der Testdurchführung mit im Handel erhältlichen Testsätzen.

In unserem Haus hat sich seit Jahren ein selbst entwickelter ^{131}J-Trijodthyronin-in-vitro-Test in der täglichen Routinediagnostik bewährt (2, 3). In letzter Zeit führten wir mit diesem Test und Testsätzen verschiedener Hersteller Simultanuntersuchungen durch (7). Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Prüfung des Charcoat-T_3-Tests durch Vergleich mit unserem eigenen T_3-Test. Gleichzeitig wird die diagnostische Aussagefähigkeit des T_3-Tests bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen untersucht.

1.1 Prinzip des Trijodthyronin-in-vitro-Tests (9, 11, 12, 17, 26, 27, 38, 39 u.a.)

Die im Körper produzierten Schilddrüsenhormone besitzen im Serum spezifische Trägersubstanzen, deren Bindungskapazität bei normaler Schilddrüsenfunktionslage nur zu einem Teil abgesättigt ist. Bei Hyperthyreose und damit gesteigerter Hormonproduktion sind die Bindungsvalenzen nahezu vollständig, bei Schilddrüsenunterfunktion dementsprechend nur zum geringen Teil besetzt. Einer exogen zugeführten definierten Menge Schilddrüsenhormon steht also - je nach Funktionslage - mehr oder weniger spezifische Bindungskapazität zur Verfügung. Das wichtigste dieser Trägerproteine ist das "Thyroxin bindende Globulin" (TBG), das elektrophoretisch in der Inter-alpha-Fraktion der Globuline nachgewiesen werden kann. Mit wachsender Beladung des TBG geht Thyroxin

auch an sekundäre Trägerfraktionen in den Albuminen (TBA) und Praealbuminen (TBPA) - ein Vorgang, den man "spilling over" nennt.

Trijodthyronin (T_3) wird in der TBPA-Fraktion nicht gebunden und besitzt nur 1/3 bis 1/5 der Bindungsaffinität des Thyroxins (T_4) zum TBG. So kommt es, daß Trijodthyronin von Thyroxin stets verdrängt wird, daß also die Bindung von T_3 an die spezifischen Trägersubstanzen quantitativ von der Menge des im Serum vorhandenen T_4 und damit der Schilddrüsenfunktionslage abhängt. Setzt man radioaktiv markiertes Trijodthyronin ($^*T_3$) einer bestimmten Serummenge zu, so wird der Prozentsatz an ungebunden bleibendem $^*T_3$ in umgekehrtem Verhältnis zu der Menge der freien Trägerprotein-Valenzen im Serum stehen und daher direkt mit der Menge des gebundenen endogenen T_4 korrelieren. Dieses freie, markierte T_3 kann an adsorbierende Stoffe wie Erythrozyten, Ionenaustauscherharze, Dextrangele oder Aktivkohle gebunden und anschließend abgetrennt werden. Durch Messung des im Serum oder im Niederschlag befindlichen Aktivitätsanteils wird so eine Aussage über den Schilddrüsenfunktionszustand möglich. Die Aussagefähigkeit kann allerdings durch Eiweißverschiebungen im Serum wesentlich eingeschränkt werden.

1.2 Entwicklung zum Charcoat-T_3-Test

Der Trijodthyronin-in-vitro-Test (T_3-Test) wurde 1957 von HAMOLSKY, STEIN und FREEDBERG (21) eingeführt. Die Autoren verwendeten Vollblut. Sie bestimmten den Anteil des zugesetzten $^*T_3$, der an Erythrozyten gebunden wird. Durch "criss-cross-Versuche" konnten die Autoren die Rolle der Erythrozyten als unspezifische sekundäre Akzeptoren belegen. Nachteilig wirkt sich bei dieser Methode der störende Einfluß von Hämatokritschwankungen, Zufuhr von Antikoagulantien, Hämolyse und Erythrozytenabnormitäten aus (14, 18, 20, 45 u. a.). Abhilfe bringen Methoden, in denen Ionenaustauscher als adsorbierende Substanzen benutzt werden. Vorteile der Ionenaustauschermethode gegenüber

dem Erythrozyten-T_3-Test sind nach überwiegender Meinung die größere Einfachheit und Sicherheit in der Methodik (14, 33, 34, 35, 45, 46 u. a.). Einige dieser Tests seien hier ohne Anspruch auf Vollständigkeit aufgeführt:
MITCHELL et al. (1960) (35), STERLING und TABACHNIK (1961) (41), sowie CLARK und HORN (1963) (10) verwenden Ionenaustauscherharze. Der später in den Handel gebrachte Triosorb-Testsatz basiert auf der von MITCHELL angegebenen Methode (35). Bei ihm ist eine definierte Menge Anionenaustauscher in einem Polyurethanschwamm gebunden. Der Signette-Test verwendet Kunststoffschläuche mit einer größeren Menge Ionenaustauschersubstanz (30). Im T(hyro) B(inding) I(ndex)-Test kommt ein gekörnter Anionenaustauscher zur Anwendung, der bereits *T_3 enthält (40). Außer den im Handel erhältlichen Testsätzen gibt es verschiedene Eigenentwicklungen (3, 14, 28, 43 u. a.). Zu ihnen gehört auch der in unserem Haus bewährte T_3-Test, bei dem ein Kationenaustauscher verwendet wird (2, 3, 6).

Außer Ionenaustauscherharz werden auch Dextrangel (37 u. a.) und präparierte Aktivkohle als sekundäre Akzeptoren verwendet. Diese haben die Eigenschaft, kleinere Moleküle zu adsorbieren und größere zurückzuweisen (23). HERBERT et al. (23) beobachteten 1964 erstmals, daß kleine Holzkohlepartikelchen, überzogen mit Molekülen einer bestimmten Größe, diese Fähigkeit besitzen. Die Holzkohleteilchen wirken hier als "fester Mikroschwamm" ("solid microsponge"), der Überzug mit größenmäßig definierten Molekülen wie Proteinen oder Erythrozyten als "Molekularsieb". Die Verfasser benutzen dieses Phänomen, um freie Moleküle von gleichen Molekülen zu trennen, die an einen Träger gebunden sind.

Während zunächst mit Albumin überzogene Holzkohle verwendet wurde, um freies T_3 von gebundenem T_3 zu trennen (22), ergaben weitere Studien bessere Resultate, wenn die Kohlepartikel mit Hämoglobin überzogen waren. HERBERT et al. (25) erprobten diesen Test an einem größeren Beobachtungsgut und verglichen ihn mit dem Triosorb-Test.

BRAVERMAN (8) ersetzte ^{131}J durch ^{125}J und verlängerte damit die Anwendbarkeit der markierten Trijodthyroninlösung erheblich. Außerdem führte er statt der bisher benutzten Holzkohlesuspension gepreßte Tabletten ein, die in definierter Zusammensetzung aus Laktose, Veronal-Puffer und mit Hämoglobin überzogener Holzkohle bestanden. Ihre Anwendung ermöglicht eine größere Konstanz bei der Zumessung des Adsorbers und erspart einen Pipettiervorgang (8). Analoge Methoden werden angegeben, um z.B. freies und gebundenes Testosteron im Urin zu trennen (42) oder freies Insulin zu bestimmen (1, 24).

Die zuletzt beschriebene Art des T_3-Tests wurde unter dem Namen "Charcoat-T_3-Test" *)("Charcoat" = hemoglobin-coated charcoal) in methodisch vereinfachter Form als Testsatz auf den Markt gebracht (15).

*) Charcoat-T_3-Test der Fa. NEN - Chemicals

2. METHODIK

2.1 Allgemeines

Beide Testarten werden mit Serum durchgeführt. Es konnte früher gezeigt werden, daß sich nur unerhebliche Unterschiede bei der Verwendung von Serum gegenüber Plasma ergeben (3); bei Serum ist die Handhabung jedoch wesentlich einfacher. Bis zum Testbeginn werden sowohl Patientenseren als auch die zum Test nötigen Substanzen bei $4^{\circ}C$ aufbewahrt. Den Test führen wir grundsätzlich innerhalb von 48 Stunden nach Blutentnahme durch. Vor Beginn bringt man Seren und Testsubstanzen auf Zimmertemperatur.

2.2 Charcoat-T_3-Test (15)

Das Charcoat-T_3-Testbesteck besteht aus zwei ineinander gesteckten Röhrchen. Das längere ist für die Aufnahme des Patientenserums bestimmt und enthält bereits eine definierte Menge ^{125}J-T_3-Lösung (Abb. 1). Am Boden des kürzeren haftet eine bestimmte Menge "Charcoat".

Vor Testbeginn gibt man auf die Charcoat-Schicht einen Tropfen aqua dest., entsprechend einem Volumen von ca. 20 µl. Damit soll ein vorzeitiges Abfallen des Charcoat verhindert werden. Dann pipettiert man in das längere Röhrchen mit der T_3-Lösung 0,5 ml Patientenserum und steckt darauf - Öffnung zu Öffnung - das (kürzere) Charcoat-Röhrchen. Anschließend inkubiert man mindestens 5 Minuten bei $37^{\circ}C$ im Wasserbad. Durch zehnmaliges gemeinsames Kippen der Proben (Reagenzglasständer) erreicht man eine vollständige Suspension des Charcoat in der Serum-T_3-Mischung. Daraufhin werden die Proben - nun mit nach unten gerichtetem kürzeren Röhrchen - $10 \pm 0,25$ Minuten bei $37^{\circ}C$ im Wasserbad inkubiert. Während der Inkubationszeit wird das Charcoat zweimal durch Schütteln aufgewirbelt, um eine zu frühzeitige Sedimentation zu verhindern. Im Anschluß daran setzt man die Röhrchen in gleicher Po-

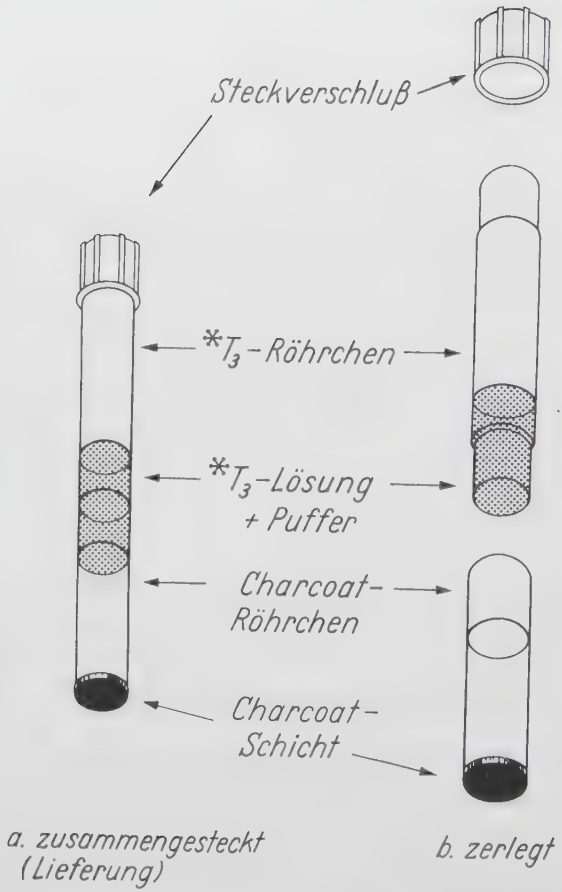

Abb. 1: Charcoat-T_3-Testbesteck

sition in die Zentrifuge und trennt das Charcoat durch mindestens zehnminütige Zentrifugation ab. Der Überstand aus Serum und T_3-Lösung wird durch vorsichtiges Kippen des Röhrchensystems in das lange Röhrchen zurückgegossen und dieses nach Abnahme des kürzeren Röhrchens verschlossen. Die Aktivität kann nun zu einem geeigneten Zeitpunkt gemessen werden.

In gleicher Weise wie die Patientenseren wird ein mitgeliefertes Kontrollserum behandelt. Dieses wird vor Testbeginn aus der gefriergetrockneten Substanz nach Vorschrift mit aqua dest. angesetzt. Es ist wichtig, daß alle nötigen Lösungen und Substanzen vor Testbeginn auf Zimmertemperatur gebracht werden.

Das Testergebnis errechnet sich wie folgt:

$$\text{Charcoat-Verhältnis} = \frac{\text{Aktiv. Patientenprobe - Nulleffekt}}{\text{Aktiv. Kontrollserum - Nulleffekt}}$$

Da wir grundsätzlich Doppelbestimmungen durchführen, verwenden wir zwei Kontrollseren. Dabei wird jeweils die erste Bestimmung eines Patientenserums mit der Aktivität des ersten, die zweite mit der des zweiten Kontrollserums in Relation gesetzt.

2.3 Eigener T_3-Test

^{131}J-markiertes Trijodthyronin ist mit einer spezifischen Aktivität von 30 mCi/mg erhältlich *) und wird von uns mit physiologischer Kochsalzlösung auf eine Anfangsaktivität von 0,16 µCi ^{131}J in 0,1 ml verdünnt. Pro Doppelbestimmung werden 1,5 ml Patientenserum mit 0,3 ml dieser Verdünnung 15 Minuten lang bei 37°C unter Schütteln im Wasserbad inkubiert (Vorinkubation). Anschließend pipettieren wir für eine Doppelbestimmung zweimal je 0,6 ml dieses Serum-T_3-Gemisches in Zentrifugengläser, in die vorher als Akzeptor für das nicht gebundene Trijodthyronin $10 \pm 0,1$ mg des Kationenaustauschers Amberlite CG 50 II zusammen mit 3 ml isotoner NaCl-Lösung gegeben wurde.

*) Radiothybon der Fa. Höchst

Nach 90minütiger Inkubation unter gleichmäßigem Schütteln wird die Gesamtaktivität der Probe in einem automatischen Gamma-Probenwechsler gemessen. Danach zentrifugieren wir die Probe, dekantieren den Überstand und waschen den sedimentierten Ionenaustauscher dreimal mit je 2 ml physiologischer Kochsalzlösung. Die im Sediment enthaltene Restaktivität messen wir und geben sie in Prozent der Gesamtaktivität nach folgender Formel an:

$$T_3\text{-Testwert} = \frac{\text{Aktiv. Niederschlag - Nulleffekt}}{\text{Gesamtaktiv. - Nulleffekt}} \cdot 100$$

2.4 Statistische Analyse

Von den einzelnen Patientengruppen werden Mittelwert $\bar{x}$, Standardabweichung s, mittlerer Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ und Variationskoeffizient v berechnet (16). Die Fehlerbalken in den Abbildungen geben die 2s-Bereiche an ($\bar{x}$ - 2s bis $\bar{x}$ + 2s). Bei normal verteilter Grundgesamtheit und ausreichender Fallzahl liegen 95 % aller Werte innerhalb der 2s-Grenzen. Für euthyreote Patienten (2s- N o r m a l b e r e i c h) sind die genannten Voraussetzungen näherungsweise erfüllt.

Unterschiede von Mittelwerten prüfen wir mit dem t-Test auf Signifikanz. Als Signifikanzschwelle gilt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Die Vertrauensgrenzen der Häufigkeiten von falsch positiven und falsch negativen Werten sind Tabellen für die exakten Vertrauensgrenzen der Binomialverteilung (13) entnommen.

Die Präzision des Tests ergibt sich aus der Reproduzierbarkeit der Werte bei Doppelbestimmungen. Wir verstehen unter "Präzision" den relativen Genauigkeitsgrad v_{rep}, d.h. den Variationskoeffizienten des Genauigkeitsgrades s_{rep} (44). Sie soll einen Vergleich verschiedener Testarten mit unterschiedlichen Mittelwerten ermöglichen. Die Werte s_{rep} bzw. v_{rep} besagen, daß für irgendeinen Meßwert x_i der "wahre" Wert in etwa 95 % aller Fälle im Bereich $x_i \pm 2 \cdot s_{rep}$ bzw. $x_i \pm (2 \cdot v_{rep}$ %)

zu suchen ist. Die Berechnung erfolgt nach den Formeln:

$$s^2_{rep} = \frac{\sum_{i=1}^{n} w_i^2}{2n} ,$$

$$v_{rep}(\%) = \frac{s_{rep}}{\bar{x}} \cdot 100,$$

wobei w_i die Variationsbreiten und n die Anzahl der Doppelbestimmungen sind.

3. ERGEBNISSE

3.1 Vergleich des Charcoat-T_3-Tests mit dem eigenen T_3-Test

3.1.1 Untersuchungsgut

Bei 182 Patienten führten wir den Charcoat-T_3-Test und unseren T_3-Test simultan durch. Als Testwert galt grundsätzlich der Mittelwert zweier Einzelbestimmungen des gleichen Patientenserums (="Doppelbestimmung"). Die Einteilung in Patientengruppen geschah nach den bei uns üblichen diagnostischen Kriterien (2, 4). Euthyreosen und Jodmangelstrumen (hypophysär kompensierte Hyperplasien) faßten wir zur Gruppe "Normale Schilddrüsenfunktion" zusammen. Im T_3-Test lassen sich die beiden genannten Funktionsgruppen nicht unterscheiden (2). Bekanntlich ist eine Jodmangelstruma nur im Radiojod-in-vivo-Test zu erkennen. In ihrer klinischen Manifestation und hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen unterscheidet sie sich nicht von der Euthyreose, wenn man von der Behebung mechanisch bedingter Verdrängungssymptome absieht.

Unter den Patienten mit "Normaler Schilddrüsenfunktion" befinden sich einzelne, deren Schilddrüsenfunktion nur aufgrund eines Radiojod-in-vitro-Tests und eines die klinischen Symptome bewertenden Punktesystems bestimmt wurde (4). Dabei gilt - normaler T_3-Test und Fehlen eines tastbaren Knotens vorausgesetzt - als "Normale Schilddrüsenfunktion", wer von den 6 charakteristischen Merkmalen des Punktesystems

Blutdruckamplitude 60 mm Hg und mehr,
Pulsfrequenz 100/min und mehr,
Systolisches Herzgeräusch,
Warme Hände,
Feinschlägiger Fingertremor,
Exophthalmus

nicht mehr als 2 aufweist (4). Bei Patienten mit Struma nodosa muß ein toxisches Adenom szintigrafisch ausgeschlossen werden (2, 5).

Tab. 1: Statistische Parameter der Charcoat-T_3-Testwerte bei den verschiedenen Patientengruppen

PATIENTENGRUPPE		n	$\bar{x} \pm 2s_{\bar{x}}$	2s-Bereich	Präzision (v_{rep})
Normale Funktion	nicht vorbehandelt	53	0,998 ± 0,012	0,825 - 1,171	4,60 %
	vorbehandelt	39	1,022 ± 0,014	0,845 - 1,199	3,65 %
	insgesamt	92	1,008 ± 0,009	0,833 - 1,183	4,21 %
Hyperthyreose	nicht vorbehandelt	16	0,681 ± 0,026	0,472 - 0,889	5,53 %
	vorbehandelt	25	0,746 ± 0,025	0,499 - 0,993	4,60 %
	insgesamt	41	0,721 ± 0,019	0,482 - 0,960	4,95 %
Toxisches Adenom	0 - 2 Punkte *	9	1,000 ± 0,024	0,853 - 1,147	
	3 Punkte *	9	0,840 ± 0,048	0,553 - 1,126	
	4 - 6 Punkte *	3	0,711 ± 0,048	0,544 - 0,878	
Zustand nach Strumekt.	euthyreot	12	1,035 ± 0,027	0,845 - 1,225	
	hyperthyreot	3	0,744 ± 0,058	0,542 - 0,945	
Behandlung mit Ovulationshemmern		7	1,184 ± 0,023	1,061 - 1,307	
Hypothyreose		2	1,169		
Schilddrüsenneoplasma		4	1,044		

* Klinisches Punktesystem, vgl. S. 10

Kurzfristig anbehandelte Kranke mit Schilddrüsenüberfunktion werden in der Gruppe "Hyperthyreose, vorbehandelt" geführt, sofern sie nach den erwähnten Kriterien als hyperthyreot zu diagnostizieren sind (4 Punkte und mehr). Testwerte von Patienten, bei denen Krankheiten bestehen, die eine Verschiebung der Serumeiweißkörper vermuten lassen, bleiben unberücksichtigt.

Die Gruppe der "Vorbehandelten" (bei "Normaler Schilddrüsenfunktion" und "Hyperthyreose") enthält Patienten, die innerhalb der letzten

Tab. 2: Statistische Parameter der eigenen T_3-Testwerte bei den verschiedenen Patientengruppen

PATIENTENGRUPPE		n	$\bar{x} \pm 2s_{\bar{x}}$	2s-Bereich	Präzision (v_{rep})
Normale Funktion	nicht vorbehandelt	53	12,21 ± 0,23	8,93 - 15,50	2,21 %
	vorbehandelt	39	11,79 ± 0,24	8,85 - 14,72	1,91 %
	insgesamt	92	12,03 ± 0,16	8,88 - 15,19	2,09 %
Hyperthyreose	nicht vorbehandelt	16	21,21 ± 1,06	12,69 - 29,72	1,38 %
	vorbehandelt	25	19,46 ± 0,73	12,11 - 26,80	1,69 %
	insgesamt	41	20,14 ± 0,62	12,23 - 28,05	1,56 %
Toxisches Adenom	0 - 2 Punkte *	9	11,07 ± 0,45	8,39 - 13,75	
	3 Punkte *	9	16,68 ± 1,20	9,50 - 23,86	
	4 - 6 Punkte *	3	18,32 ± 1,68	12,51 - 24,12	
Zustand nach Strumekt.	euthyreot	12	11,29 ± 0,45	8,16 - 14,42	
	hyperthyreot	3	19,5 ± 1,88	12,99 - 26,01	
Behandlung mit Ovulationshemmern		7	9,59 ± 0,38	7,57 - 11,62	
Hypothyreose		2	8,25		
Schilddrüsenneoplasma		4	11,45		

*Klinisches Punktesystem, vgl. S. 10

24 Monate mit jodhaltigen Pharmaka oder Kontrastmitteln, Thyreostatica oder Schilddrüsenhormonen behandelt wurden. Da sich bei unserem Beobachtungsgut kein signifikanter Unterschied zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Euthyreosen bzw. Hyperthyreosen feststellen läßt, werden beide Gruppen zusammengefaßt.

Die Verteilung unseres Untersuchungsgutes auf die einzelnen Gruppen ist aus Tab. 1 u. 2 ersichtlich.

3.1.2 Treffsicherheit

In den Abbildungen 2 und 3 haben wir die Ergebnisse von Doppelbestimmungen beim Charcoat- bzw. eigenen T_3-Test aufgetragen. Außerdem sind in den Abbildungen Mittelwerte und 2s-Bereiche der einzelnen Patientengruppen eingezeichnet. Die 2s-Bereiche für die normale Schilddrüsenfunktion sind als "Normalbereiche" schraffiert. In den Tab. 1 und 2 sind die Ergebnisse der statistischen Berechnung für die einzelnen Funktionsgruppen eingetragen. Die Tab. 3 enthält die für die Beurteilung der Treffsicherheit wichtigen Angaben. Zum Vergleich sind hier für den Charcoat-Test auch die in einer früheren Arbeit angegebenen Bereichsgrenzen angeführt (7). Für diese ist der Anteil von falschen Werten geringer, so daß sie für die praktische Anwendung vorzuziehen wären. Beide Tests haben bei Durchführung von Doppelbestimmungen etwa die gleiche Treffsicherheit. In der Praxis begnügt man sich aber meistens mit Einzelbestimmungen. Wir haben aus diesem Grund die Häufigkeit von "falsch positiven" und "falsch negativen" Werten nochmals unter der Annahme ermittelt, daß jede Doppelbestimmung aus zwei unabhängigen Bestimmungen besteht (siehe Tab. 3). Auch hier zeigt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Charcoat-T_3-Test und dem eigenen T_3-Test.

3.1.3 Präzision

Die Treffsicherheit eines Tests hängt nicht zuletzt von seiner Reproduzierbarkeit ab. Wir gehen bei der Beurteilung der Reproduzierbarkeit von der Variationsbreite der Doppelbestimmungen aus. Deren relative mittlere Abweichung, der Variationskoeffizient v_{rep}, ist ein Maß für die Präzision der Methode. Je kleiner v_{rep} ist, desto genauer läßt sich der Test reproduzieren (vgl. S. 8). Eine schlechte Reproduzierbarkeit äußert sich im allgemeinen in einer Abnahme der Treffsicherheit,

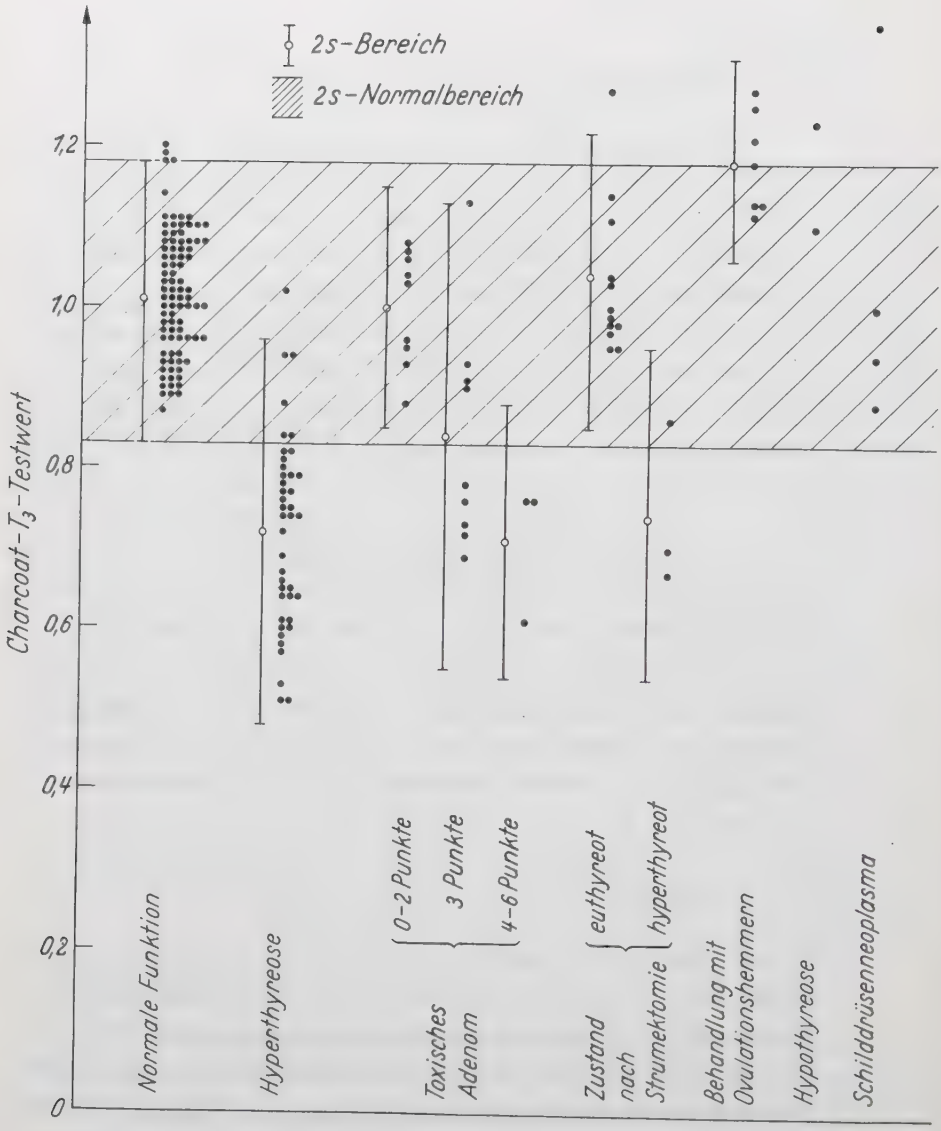

Abb. 2: Ergebnisse des Charcoat-T_3-Tests (Mittelwerte von Doppelbestimmungen) für die verschiedenen Patientengruppen

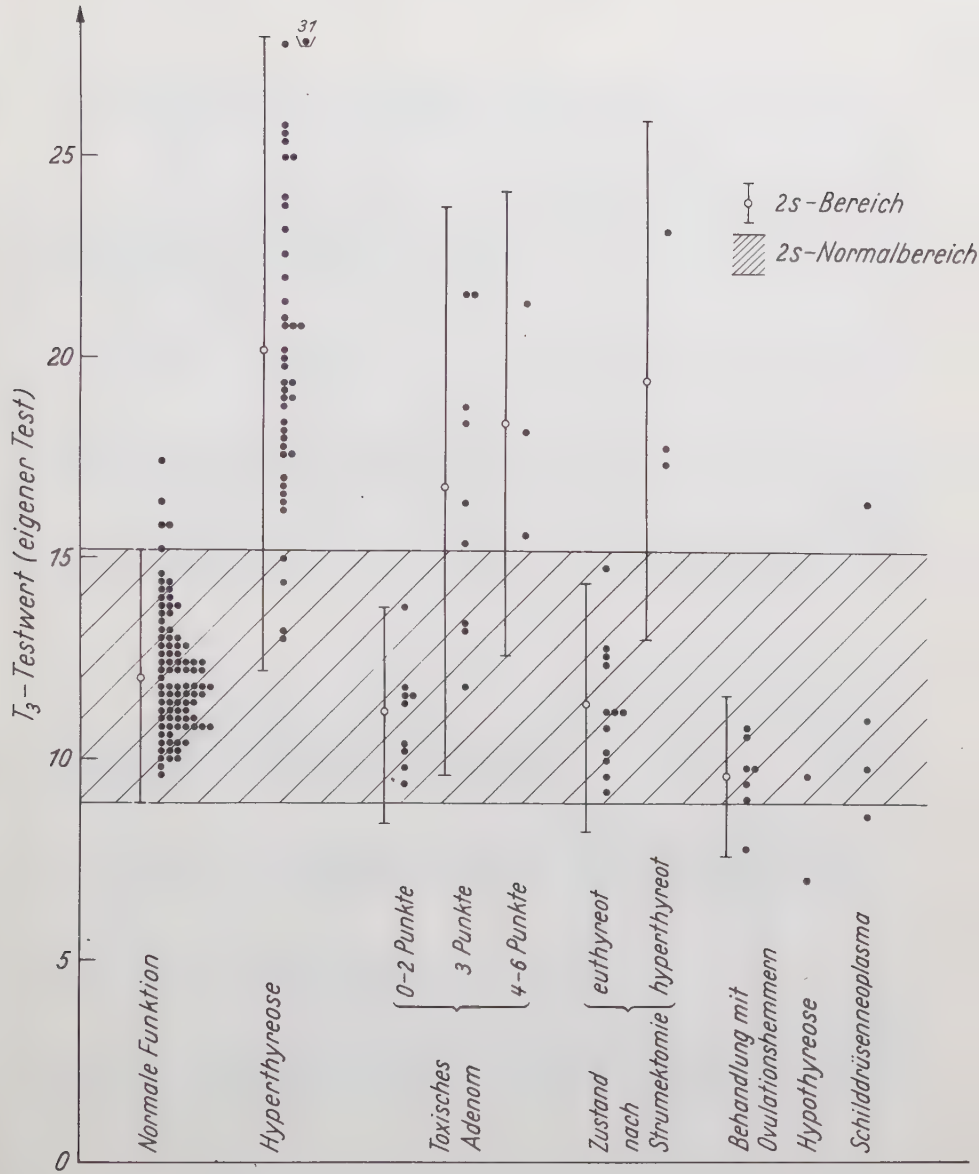

Abb. 3: Ergebnisse des eigenen T_3-Tests (Mittelwerte von Doppelbestimmungen) für die verschiedenen Patientengruppen

Tab. 3: Absolute (m) und relative (p) Häufigkeit von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen mit 95 %-Vertrauensbereich (VB)

A: Ergebnisse (Mittelwerte) von Doppelbestimmungen (n)

Testart	Bereich		falsch positive Ergebnisse n = 92	falsch negative Ergebnisse n = 43	falsche Ergebnisse insgesamt n = 135
Charcoat-T_3-Test	0,83 - 1,18 (2s-Bereich)	m	6	7	13
		p	6,5 %	16,3 %	9,6 %
		VB	2,4 - 13,7	6,8 - 30,7	5,2 - 16,0
	0,87 - 1,19	m	6	5	11
		p	6,5 %	11,6 %	8,2 %
		VB	2,4 - 13,7	3,9 - 25,1	4,2 - 14,2
Eigener T_3-Test	8,9 - 15,2 (2s-Bereich)	m	6	5	11
		p	6,5 %	11,6 %	8,2 %
		VB	2,4 - 13,7	3,9 - 25,1	4,2 - 14,2

B: Einzelbestimmungen (2n)

Testart	Bereich		falsch positive Ergebnisse 2n = 184	falsch negative Ergebnisse 2n = 86	falsche Ergebnisse insgesamt 2n = 270
Charcoat-T_3-Test	0,83 - 1,18 (2s-Bereich)	m	14	15	29
		p	7,6 %	17,4 %	10,7 %
		VB	4,2 - 12,4	10,1 - 27,1	7,3 - 15,1
	0,87 - 1,19	m	12	10	22
		p	6,5 %	11,6 %	8,2 %
		VB	3,5 - 11,1	5,7 - 20,4	5,2 - 12,1
Eigener T_3-Test	8,9 - 15,2 (2s-Bereich)	m	11	9	20
		p	6,0 %	10,5 %	7,4 %
		VB	3,0 - 10,5	4,9 - 18,9	4,5 - 11,2

wenn statt Doppelbestimmungen nur Einzelbestimmungen durchgeführt werden. Beim eigenen Test ist die Reproduzierbarkeit besser als beim Charcoat-T_3-Test (vgl. Tab. 1 u. 2). Aus Tab. 3 geht jedoch hervor, daß für beide Tests der relative Anteil falscher Werte bei Einzelbestimmungen nicht größer als bei den Ergebnissen von Doppelbestimmungen ist. Deshalb kann die Präzision als befriedigend angesehen werden.

3.1.4 Korrelation zwischen dem Charcoat-T_3-Test und dem eigenen T_3-Test

Beide Testarten korrelieren gut miteinander. Abb. 4 zeigt eine annähernd lineare Regression zwischen beiden Testarten. Für sämtliche Patienten ergibt die statistische Berechnung einen Korrelationskoeffizienten $r = 0,90$. Die Gleichung der eingezeichneten Regressionsgeraden ist

$$Y = 1,4231 - 0,0345 \cdot x \quad .$$

Berechnet man die Gruppe "Normale Funktion" für sich allein, so ergibt sich ein Korrelationskoeffizient $r = 0,70$. Die Gleichung der Regressionsgeraden ist in diesem Fall

$$Y = 1,4758 - 0,0388 \cdot x \quad .$$

Für beide Betrachtungsweisen ist die Korrelation hochsignifikant ($P < 0,001$).

3.1.5 Aussagefähigkeit des T_3-Tests

Sowohl mit dem Charcoat- als auch dem eigenen T_3-Test ist eine gute Abgrenzung der "Hyperthyreose" von der "Normalen Funktion" möglich (Abb. 2 u. 3). Der durchschnittliche Anteil von "falsch negativen" Ergebnissen, d.h. Werten von Patienten mit einer Schilddrüsen über- oder -unterfunktion, die irrtümlich in den Normalbereich fallen, liegt bei 12 bis 16 %. "Falsch positive" Ergebnisse, d.h. fälschlich

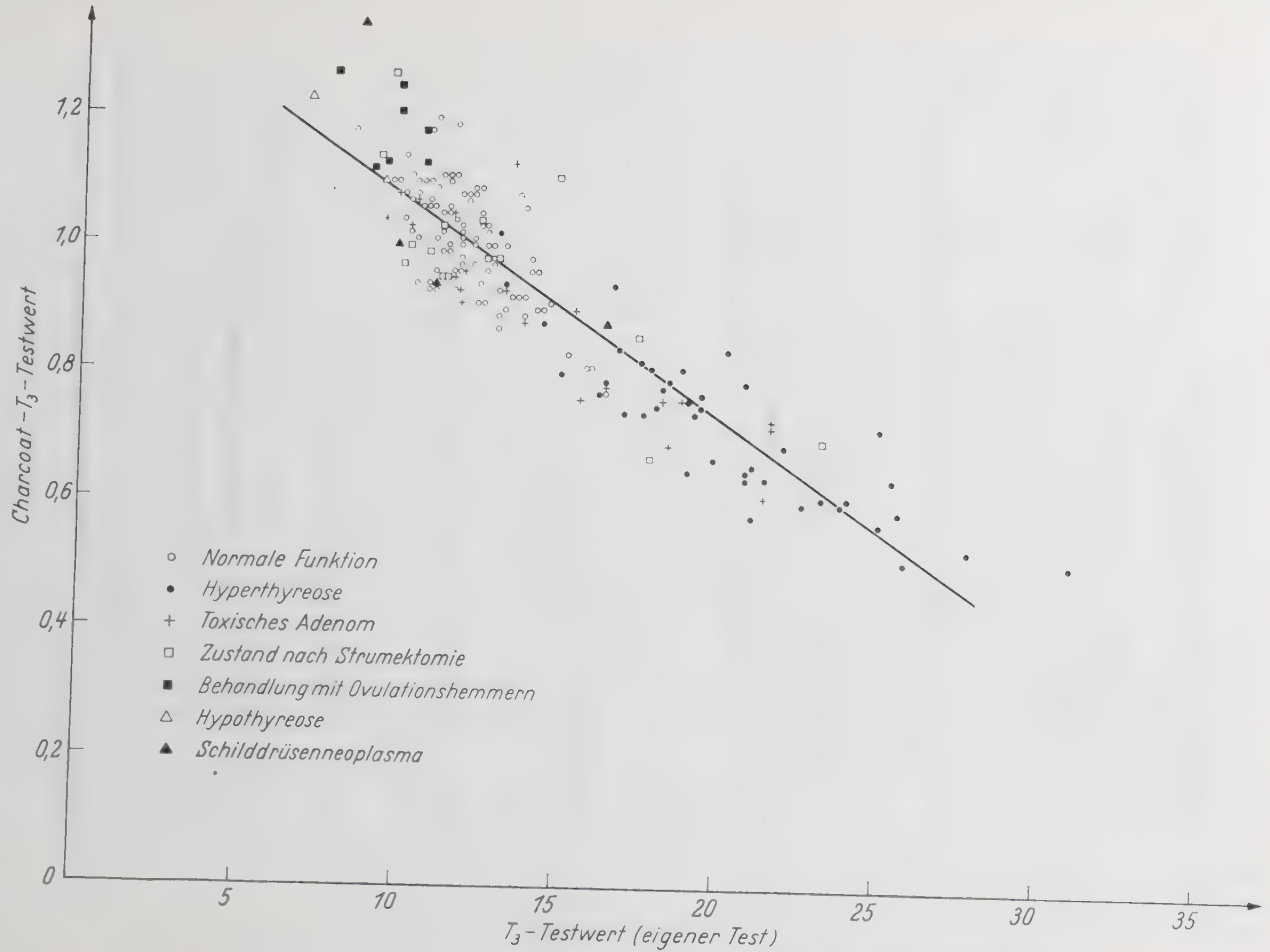

Abb. 4: Korrelation zwischen den Ergebnissen des Charcoat- und des eigenen T_3 - Tests. Eingezeichnet ist die aus sämtlichen Werten berechnete Regressionsgerade

diagnostizierte Hyperthyreosen oder Hypothyreosen, sind wesentlich seltener; ihr Anteil liegt bei 6 % der Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion. Während des Zeitraums der Untersuchung hatten wir nur zwei primär hypothyreote Patienten im Untersuchungsgut unserer Abteilung. Das Testergebnis des einen Patienten liegt bei beiden Methoden deutlich im Hypothyreose-Bereich, das des anderen übereinstimmend an der Grenze der Norm. Aus diesem Grund können wir über die Treffsicherheit des Tests für die Hypothyreose wenig aussagen.

Die Ergebnisse von Patienten mit toxischem Adenom zeigen deutlich, daß für die Diagnostik dieser Erkrankung dem T_3-Test allein keine Bedeutung zukommt (vgl. Abb. 2 u. 3). T_3-Testwerte von Patienten mit toxischem Adenom, die euthyreot erscheinen, liegen im Normbereich. Bei toxischen Adenomen mit fraglich hyperthyreoter Symptomatik (3 Punkte) liegen die T_3-Testwerte teils im Norm-, teils im Hyperthyreose-Bereich; die Werte von Patienten mit klinisch eindeutiger Hyperthyreose-Symptomatik finden sich im Hyperthyreose-Bereich. - Bei strumektomierten Patienten stimmen die Ergebnisse beider Testarten gut mit der klinischen Symptomatik überein (vgl. Abb. 2 u. 3). - Ovulationshemmer bewirken eine signifikante Veränderung des T_3-Testwerts in Richtung einer Hypothyreose (vgl. Tab. 1 u. 2). Die einzelnen Werte liegen zum Teil noch an der Grenze der Norm, zum Teil bereits im Hypothyreose-Bereich. Bei dieser Patientengruppe schneidet der Charcoat-T_3-Test etwas günstiger ab als der eigene T_3-Test, ohne daß hieraus wegen der geringen Zahl weitergehende Schlüsse gerechtfertigt wären. - Die Werte von Patienten mit Schilddrüsenneoplasmen lassen sich erwartungsgemäß nicht klar einordnen (vgl. Abb. 2 u. 3).

Tab. 4 : Abhängigkeit des Charcoat-T_3-Testwertes vom Alter des Testsatzes (gepooltes Patientenserum; frisches Kontrollserum der Charge 6907-606 I)

T_3-Testsatz Nr.	Charge (Herstellungstag)	Alter (Monate)	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	v
I	6907 - 606 I (6.6.1969)	1	16	1,03 ± 0,010	4,0
II	6906 - 516 H (16.5.1969)	2	8	1,06 ± 0,018	4,9
III	6904 - 411 E (11.4.1969)	3	16	1,01 ± 0,008	3,3
IV	6901 - 207 C (7.2.1969)	5	8	0,95 ± 0,007	2,1

3.2 Dauer der Verwendbarkeit und langfristige Reproduzierbarkeit beim Charcoat-T_3-Test

Die Verwendbarkeitsdauer des Charcoat-T_3-Tests wird vom Hersteller mit 60 Tagen angegeben. Um zu untersuchen, ob innerhalb dieses Zeitraums bzw. an dessen Ende Verschiebungen des Testergebnisses zu erwarten sind, prüften wir einerseits, ob eine Alterung der im Testbesteck enthaltenen ^{125}J-T_3-Lösung bzw. der hämoglobinüberzogenen Aktivkohle eintritt, andererseits, ob das Kontrollserum von Charge zu Charge ausreichend konstant ist.

3.2.1 Alterung von T_3-Lösung und "Charcoat"

Mit einem frischen (Alter 1 Monat), sowie je einem 2, 3 und 5 Monate alten Testsatz wurden jeweils 8 bzw. 16 Bestimmungen in üblicher Weise durchgeführt. Als Patientenserum verwendeten wir gepooltes Serum, als Kontrollserum einheitlich das der letzten Charge. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist in Tab. 4 wiedergegeben. Gegenüber der Char-

Tab. 5: Abhängigkeit des Charcoat-T_3-Testwertes von Alter bzw. Charge des Kontrollserums

(gepooltes Patientenserum; T_3-Testsatz der Charge 6907-606 I)

Kontrollserum Charge (Herstellungstag)	Alter (Monate)	Aufbewahrungsart gefriergetrocknet n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	v	als Lösung eingefroren n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	v
6911 - 808 A (8.8.1969)	1	10	0,95 ± 0,010	3,5	8	0,98 ± 0,012	3,4 %
6907 - 606 I (6.6.1969)	3	10	1,03 ± 0,006	1,9	8	1,00 ± 0,019	5,5 %
6901 - 214 C (14.2.1969)	7	10	1,10 ± 0,012	3,4	8	1,09 ± 0,018	4,7 %

ge I weist lediglich die Charge IV einen signifikanten Rückgang auf ($P < 0,001$). Die weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Chargen II und III bzw. III und IV können als unsystematische Schwankungen von Charge zu Charge oder wahrscheinlicher als Zufallsfehler beim Pipettieren des Kontrollserums gedeutet werden. Der Variationskoeffizient zeigt eher eine abnehmende Tendenz, so daß für die Annahme einer Vergrößerung der statistischen Unsicherheit mit zunehmendem Alter des Testsatzes (Abnahme der Aktivität) kein Anhalt besteht.

3.2.2 Konstanz des Kontrollserums

Für diese Untersuchung wurde der neueste für die klinische Untersuchung verwendete Testsatz und als "Patientenserum" frisches gepooltes Serum euthyreoter Patienten benutzt. Geprüft wurden 3 verschiedene Kontrollseren - und zwar von 1, 3 und 7 Monate alten Chargen - mit denen jeweils 8 bzw. 10 Bestimmungen durchgeführt wurden. Da der Herstellungstag eines Kontrollserums nicht unbedingt mit dem aus der Lot-

Nr. ersichtlichen Herstellungstag der ^{125}J-T_3-Lösung identisch sein muß, kann das Alter der Kontrollseren nur ungefähr angegeben werden. Mit jeder Charge des Kontrollserums wurden zwei Untersuchungsreihen durchgeführt: Einmal wurde das lyophilisiert im Kühlschrank aufbewahrte Kontrollserum unmittelbar vor Untersuchungsbeginn angesetzt; zum anderen verwendeten wir eine Lösung derselben Kontrollserum-Charge, die sofort nach dem Eintreffen angesetzt und dann bis zur Untersuchung eingefroren aufbewahrt worden war. Die Testwerte wurden wie üblich berechnet, wobei jedoch als Aktivität des "Patientenserums" der Mittelwert von vier gemessenen Proben des Poolserums herangezogen und zu den Aktivitäten der einzelnen Kontrollseren ins Verhältnis gesetzt wurde. Das Ergebnis läßt sich folgendermaßen zusammenfassen (Tab. 5):

1. Zwischen den Werten der aus der gleichen Charge stammenden, gefriergetrocknet oder tiefgefroren aufbewahrten Kontrollseren lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen.
2. Die Testergebnisse zeigen eine Erhöhung der Testwerte mit zunehmendem Alter des Kontrollserums. Diese Zunahme läßt sich von Altersgruppe zu Altersgruppe - abgesehen vom Unterschied der Chargen A und I bei der eingefrorenen Lösung - statistisch sichern ($P < 0,01$).

4. DISKUSSION

4.1 Zur Methodik

Beim T_3-Test führen wir grundsätzlich Doppelbestimmungen durch. Ein methodischer Fehler (beim Pipettieren, Wägen, Messen der Aktivität usw.) oder auch eine Erhöhung des statistischen Fehlers wegen zu geringer Aktivität zeigt sich bei routinemäßig durchgeführten Doppelbestimmungen frühzeitig an stark voneinander abweichenden Einzelwerten. Bei Einzelbestimmungen bleiben solche Fehler dagegen meist unerkannt.

Wir führen den Test innerhalb von 48 Stunden nach Blutentnahme durch. Verschiedene Autoren sind der Ansicht, daß Serum bis zu drei Monaten t i e f g e f r o r e n aufbewahrt werden kann, ohne mit Testveränderungen rechnen zu müssen (8, 25). Frühere Untersuchungen an unserer Klinik zeigen, daß bei g e k ü h l t e n Seren 48 Stunden nach Blutentnahme noch keine Änderung des Testergebnisses nachzuweisen ist. Erst am dritten Tag steigt der Testwert geringfügig, aber signifikant an (6).

Die Vorinkubation von Serum und T_3-Lösung soll beim Charcoat-T_3-Test mindestens 5 Minuten dauern (8, 15). Wichtiger ist die Inkubationsdauer des Serum-Charcoat-T_3-Gemisches. Wir halten uns an die Testanleitung, die $10 \pm 0,25$ Minuten vorschreibt. Ein exaktes Einhalten dieser Zeitangabe kann ohne Schwierigkeiten erreicht werden, wenn man Einsetzen und Entnehmen der Teströhrchen in bzw. aus dem Wasserbad in konstanten Zeitintervallen vornimmt. HERBERT et al. (25) haben die Adsorption von T_3 an Charcoat nach unterschiedlicher Inkubationsdauer gemessen und kommen zu dem Ergebnis, daß der Zeitfaktor keine Rolle spielt. Wir finden dagegen mit zunehmender Inkubationszeit einen erheblichen Anstieg des vom Charcoat adsorbierten $^*T_3$ und damit eine starke Verringerung der im Serum-T_3-Gemisch verbleibenden Aktivität (Abb. 5).

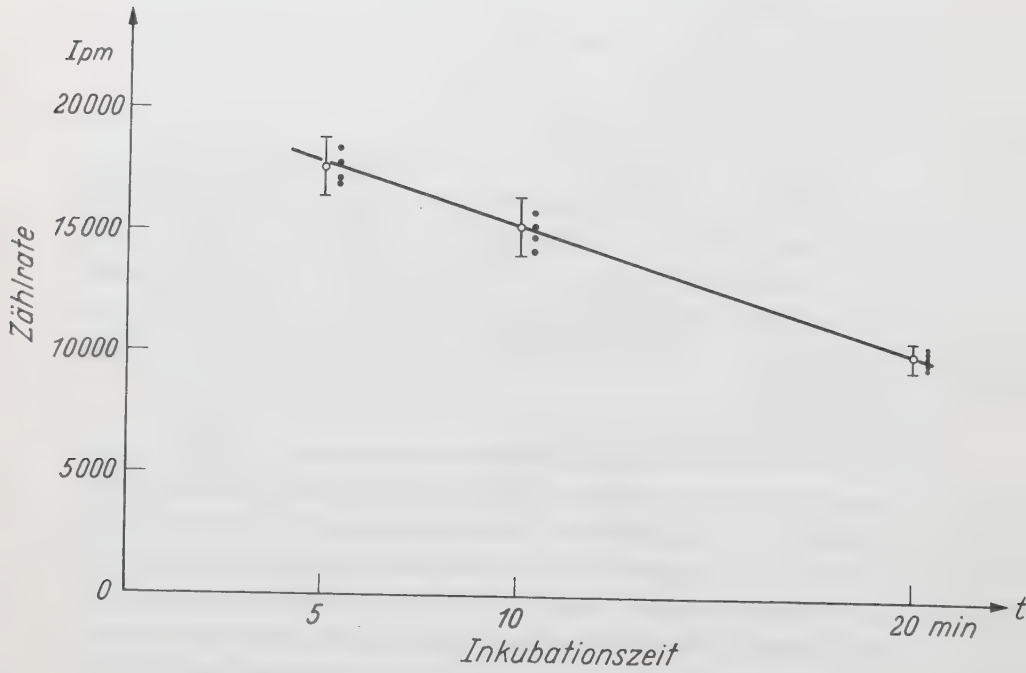

Abb. 5: Zählrate im Überstand in Abhängigkeit von der Inkubationsdauer (Fehlerbalken = 2s-Bereich)

Zu Beginn unserer Untersuchungen machten wir die Erfahrung, daß aus dem kurzen Teströhrchen hie und da schon vor Beginn der Inkubation Charcoat-Substanz in die Serum-T_3-Lösung fällt und hierdurch der Test unbrauchbar wird. Auf Anregung eines Mitarbeiters der Lieferfirma geben wir seitdem je einen Tropfen aqua dest. auf das Charcoat und erreichen damit eine bessere Haftung der Charcoat-Schicht am Röhrchen. Außerdem durchmischt sich das Charcoat mit dem Serum-T_3-Gemisch beim späteren Schüttelvorgang rascher.

Die Inkubationstemperatur wird von BRAVERMAN et al. (8) mit 37°C angegeben. HERBERT et al. (25) führen den Charcoat-T_3-Test bei Kühlschranktemperatur durch, IRVINE und STANDEVEN (29) finden bei ihrer Testmodifikation die beste Trennschärfe bei 3°C. Eine höhere Temperatur bringt eine Steigerung des an das Charcoat adsorbierten T_3-Anteils mit sich (25). Wir halten weniger die Höhe als die Konstanthaltung der einmal gewählten Temperatur für wesentlich.

Die Dauer des Zentrifugierens wird im allgemeinen als nicht kritisch betrachtet (8, 29). Bei nur 10minütiger Zentrifugation (15) wird jedoch nicht immer eine vollständige Trennung des Charcoat von der Serum-T_3-Lösung erreicht. Es kommt vor, daß beim Kippen der Testsätze nach der Zentrifugation wieder Charcoat in das Serum-T_3-Gemisch hineinfällt und deshalb der Test nicht zu verwerten ist. 15minütiges Zentrifugieren reicht jedoch stets aus.

HERBERT et al. (25) benutzen ^{131}J-markierte T_3-Lösung und stellen bereits nach 2 Halbwertszeiten (16 Tagen) eine erhebliche Zunahme des im Überstand verbleibenden Aktivitätsanteils fest. Aus diesem Grund halten sie die "Normierung" der Testwerte durch ein mitlaufendes Kontrollserum für unerläßlich. BRAVERMAN und Mitarbeiter (8) ersetzen ^{131}J-T_3 durch ^{125}J-T_3 und finden bis zu 60 Tagen keine Veränderung der Testwerte. Dabei wird vorausgesetzt, daß Kontrollseren und T_3-Lösungen bei Kühlschranktemperatur aufbewahrt werden. Auch wir können beim Charcoat-T_3-Test in den ersten beiden Monaten und noch darüber

hinaus keine signifikante Änderung des Testergebnisses feststellen (vgl. Tab. 4). Ob der später beobachtete signifikante Rückgang der Werte ein Alterungseffekt ist oder auf Zufallsschwankungen von Charge zu Charge zurückgeführt werden kann, läßt sich ohne ergänzende Untersuchungen nicht sagen.

Entsprechend der Testanleitung mißt man die im Serum-T_3-Gemisch verbleibende Restaktivität und setzt sie zu der des Kontrollserums ins Verhältnis. Es wäre ebenso möglich, die Aktivität des Charcoat-Sediments zu messen (29). In diesem Fall würden jedoch, wie beim eigenen Test, Hyperthyreosen im Testwert höher, Hypothyreosen niedriger liegen.

In der Ermittlung des Testergebnisses besteht ein grundsätzlicher Unterschied zwischen dem Charcoat- und unserem eigenen T_3-Test: Bei diesem wird nicht mit einem Kontrollserum verglichen, sondern das Verhältnis der am Ionenaustauscher gebundenen Aktivität zur Gesamtaktivität gebildet. Die erste Berechnungsart bietet den Vorteil, von Schwankungen in der Testdurchführung (Inkubationszeit, Temperatur usw.) und Alterungseffekten des $^{*}T_3$ weitgehend unabhängig zu sein. Andererseits verlangt dieses Verfahren jedoch eine hohe Konstanz des beigegebenen Kontrollserums, des abgemessenen Charcoat und der Aktivität der einzelnen Proben eines Testsatzes. Wir konnten zeigen, daß das Kontrollserum wahrscheinlich von Charge zu Charge in einem Maße schwankt, das zu merklichen signifikanten Unterschieden im Testergebnis führt (vgl. Tab. 5). Hierdurch wird die langzeitliche Reproduzierbarkeit ungünstig beeinflußt. Die Tatsache, daß beim Charcoat-T_3-Test im Gegensatz zu anderen Testarten (z. B. Triosorb- und TBI-Test) nicht für jede Charge ein Korrekturfaktor ermittelt und angegeben wird, begünstigt das Auftreten dieses Fehlers. - Da nur drei Chargen verglichen wurden, ist es weniger angezeigt, die beobachteten Unterschiede als Alterungseffekt zu deuten.

IRVINE und STANDEVEN (29) sowie HERBERT et al. (25) weisen

darauf hin, daß kleine Unterschiede in der Menge des Charcoat erhebliche Veränderungen des Testwerts verursachen können. Deshalb enthält das Testbesteck nach dem Vorschlag von BRAVERMAN und Mitarbeitern (8) das Charcoat in Tablettenform. Auf diese Weise wird eine Genauigkeit der Charcoat-Menge von ca. 3% erreicht (8).

Bei einer Reihe von Chargen wurden mehr oder weniger umfangreiche Stichproben entnommen und die Aktivität der Röhrchen kontrolliert. Der Variationskoeffizient liegt zwischen 0,6 und 2,5 % (Tab. 6). Diese Varianz ist, wie der Vergleich mit dem Fehler der Zählstatistik v_{ZS} ergibt, fast ausschließlich durch die Unsicherheit beim Einmessen der $^{*}T_3$-Lösung bedingt. Da aber die Gesamtaktivität beim Charcoat-T_3-Test nicht in die Testwertberechnung eingeht, haben wir sie beim Test nur ausnahmsweise gemessen. In Einzelfällen werden dabei Abweichungen des Testwerts von 6% und mehr beobachtet. Die erheblichen Unterschiede der Variationskoeffizienten bei den einzelnen Chargen (vgl. Tab. 6) können die schlechtere Reproduzierbarkeit des Charcoat-T_3-Tests bei einer früheren Untersuchung erklären (7).

Außer Hämoglobin wären auch Gamma-Globuline, Albumine oder Dextrane als Überzug der Aktivkohle denkbar (25). IRVINE und STANDEVEN (29) benutzen in ihrem T_3-Test mit Albuminen überzogene Aktivkohle. HERBERT et al. (25) zeigten jedoch in Vergleichsuntersuchungen, daß "Charcoat" (hemoglobin-coated charcoal) freies und gebundenes T_3 am besten voneinander trennt. Auch die Doppelbestimmungen variierten bei dieser Testmodifikation weniger.

4.2 Zur Treffsicherheit

Der Charcoat-T_3-Test besitzt fast die gleiche Treffsicherheit wie der eigene T_3-Test. Benutzt man beim Charcoat-T_3-Test nicht den berechneten 2s-Bereich der Gruppe "Normale Funktion", sondern einen früher festgelegten Normalbereich von 0,87 - 1,19 (7), so besteht in der Treff-

Tab. 6: Prüfung der Konstanz der Aktivität bei verschiedenen Chargen des Charcoat-T_3-Tests

Charge (Tag d. Herstellung)	Tag der Messung	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	2s-Bereich	Anzahl Werte außerhalb 2s-Bereich	v	v_{ZS} *
6810-110 B (10.1.1969)	28.1.69	19	13357 ± 78	12681-14033	2	2,53 %	0,43 %
6810-110 B (10.1.1969)	31.1.69	13	13030 ± 26	12840-13220	1	0,73 %	0,43 %
6901-131 B (31.1.1969)	14.2.69	13	16438 ± 91	15779-17097	1	2,00 %	0,39 %
6901-131 B (31.1.1969)	20.2.69	13	15366 ± 27	15168-15564	1	0,64 %	0,40 %
6901-131 B (31.1.1969)	21.2.69	13	15178 ± 69	14683-15673	1	1,63 %	0,41 %
6901-214 C (14.2.1969)	28.2.69	22	13980 ± 73	13300-14661	2	2,43 %	0,42 %
6901-214 C (14.2.1969)	6.3.69	18	13061 ± 43	12698-13423	1	1,38 %	0,44 %
6901-214 C (14.2.1969)	10.3.69	50	12310 ± 28	11920-12700	2	1,58 %	0,45 %
6904-328 E (28.3.1969)	21.4.69	60	17444 ± 29	16999-17889	4	1,27 %	0,38 %
6904-411 E (11.4.1969)	5.5.69	69	15830 ± 16	15570-16089	3	0,81 %	0,40 %
6911-808 A (8.8.1969)	21.8.69	100	16507 ± 33	15850-17165	3	1,99 %	0,39 %

*) v_{ZS} = relativer Fehler der Z ä h l s t a t i s t i k

sicherheit kein Unterschied zwischen beiden Testarten (vgl. Tab. 3): Von 92 Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion wurden bei beiden Testarten 6,5 % "falsch positiv" als Hyper- oder Hypothyreosen angesehen, von 41 Hyperthyreosen und 2 Hypothyreosen 11,6 % "falsch negativ" als "Normale Funktion" betrachtet. Die in Tab. 3 eingetragenen Vertrauensbereiche geben die statistische Unsicherheit der Prozentzahlen an. Innerhalb dieser Grenzen stimmen die Ergebnisse mit früher veröffentlichten Werten überein (2, 7). BRAVERMAN und Mitarbeiter (8) bescheinigen dem Charcoat-T_3-Test eine gute Trennung zwischen Hyper- und Euthyreosen (4% falsch negative Werte) und eine weniger befriedigende Trennung zwischen Hypo- und Euthyreosen (9% falsch negative Werte). Angaben über den Anteil von "falsch positiven" Werten fehlen leider.

Wir können eine gute Korrelation ($r = 0,90$; $P < 0,001$) zwischen dem Charcoat-T_3-Test und unserem eigenen T_3-Test nachweisen. IRVINE und STANDEVEN (29) vergleichen ihre Testmodifikation mit dem Triosorb-Test und finden dabei gleichfalls eine gute Korrelation ($r = 0,93$; $P < 0,001$). BÖRNER et al. (2) messen dem T_3-Test bei Strumektomierten besondere Bedeutung zu, da er den zum Untersuchungszeitpunkt bestehenden Schilddrüsenfunktionszustand widerspiegelt. Dagegen sind Radiojod-in-vivo-Tests hier wegen der Verkleinerung des Jodpools nur mit Einschränkung zu verwerten. In der vorliegenden Untersuchung werden diese Erfahrungen bestätigt.

Bei den toxischen Adenomen streuen die T_3-Testwerte erheblich (2). Der Mittelwert der Testergebnisse ist gegenüber der Gruppe "Normale Schilddrüsenfunktion" signifikant erhöht. Wir haben Patienten mit toxischem Adenom nach der klinischen Symptomatik (4) in drei Untergruppen aufgeteilt (vgl. Tab. 1 u. 2). Dabei können wir in beiden Tests eine deutliche Übereinstimmung von T_3-Testwert und klinischem Befund feststellen.

In diesem Rahmen soll nicht näher auf den Einfluß von Medikamenten

und bestimmten Erkrankungen auf das Ergebnis des T_3-Tests eingegangen werden. Bei Patientinnen, die mit Oestrogen-Gestagen-Kombinationen, sog. Ovulationshemmern, behandelt worden waren, finden wir eine signifikante Verschiebung des Testwerts zum Hypothyreose-Bereich hin. Sie erreicht allerdings nicht das Ausmaß, wie es von anderen Autoren beschrieben wird (8, 20, 21). Wir erklären das durch den in letzter Zeit geringer gewordenen Oestrogengehalt der Antikonzeptiva.

Unter der Voraussetzung, daß eine brauchbare Testmethode verwendet und vorschriftsmäßig durchgeführt wird, sind wir der Meinung, daß der T_3-Test in der Schilddrüsendiagnostik als Screening-Test einen wichtigen Platz einnimmt. Er kann aber keinesfalls in-vivo-Tests ersetzen. Treffsicherheiten von 80 % und weniger (19, 28, 31, 32) lassen allerdings den Verdacht auf methodische Fehler oder auf die Nichtberücksichtigung von Störfaktoren (3, 15 u. a.) zu.

4.3 Normalbereiche

Die Wahl der Grenzen der Normalbereiche liegt weitgehend im Ermessen der jeweiligen Arbeitsgruppe. Wählt man ihn zu eng, so werden nur wenige Hyper- oder Hypothyreosen übersehen. Als Folge davon wird allerdings ein nicht unerheblicher Teil der Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion fälschlich als Hyper- oder Hypothyreose eingestuft und deshalb ohne Indikation behandelt. Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion stellen aber den Hauptteil unseres Untersuchungsgutes. Wir verwenden daher im allgemeinen die berechneten 2s-Grenzen der Gruppe "Normale Schilddrüsenfunktion" als Normalbereich. Gegen eine Modifikation dieser Grenzen ist nichts einzuwenden, wenn hierdurch die Treffsicherheit des Tests insgesamt erhöht wird (7) (vgl. Tab. 3).

Die Hersteller des Charcoat-T_3-Tests geben einen Normalbereich von 0, 8 - 1, 2 an. Er wurde wohl in Anlehnung an die Untersuchung von BRAVERMAN et al. (8) festgelegt, die bei ihren Euthyreosen einen 2s-Bereich von 0, 75 - 1, 19 finden. HERBERT und Mitarbeiter (25) geben

einen Normalbereich von 0,65 bis 1,35 an. - Wir meinen, daß jeder Benutzer seine eigenen Normalbereiche statistisch festlegen muß, da Abweichungen in der individuellen Testmethodik nie auszuschließen sind. Außerdem ist mit regionalen Unterschieden im Jodstoffwechsel zu rechnen. Die einmal festgelegten Normalbereiche sollten von Zeit zu Zeit überprüft und gegebenenfalls berichtigt werden.

4.4 Zur Reproduzierbarkeit

Die Präzision, mit der ein Test reproduzierbar ist, beeinflußt maßgeblich seine Treffsicherheit. Als Maß dafür dient uns der Parameter v_{rep} (%), der angibt, daß der "wahre Wert" mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % im Bereich der doppelten Spanne von v_{rep} um einen beliebigen Meßwert zu suchen ist (vgl. S. 8).

Eine schlechte Präzision äußert sich auch darin, daß die beiden Einzelwerte einer Doppelbestimmung weit auseinanderliegen. In solchen Fällen nimmt die Treffsicherheit stark ab, wenn statt Doppelbestimmungen nur Einzelbestimmungen durchgeführt werden (7). Beim Charcoat-T_3-Test ist dieser Unterschied nur unbedeutend (vgl. Tab. 3), obwohl v_{rep} größer als beim eigenen T_3-Test ist (vgl. Tab. 1 u. 2).

4.5 Allgemeine Beurteilung des Charcoat-T_3-Tests

Der Charcoat-T_3-Test wird von HERBERT et al. (25) als einfacher und genauer als der Triosorb-Test gewertet. In einer Literaturübersicht der einzelnen T_3-Testmethoden halten PAIN und OLDFIELD (36) den Charcoat-T_3-Test für die Methode der Wahl, da er am leichtesten durchzuführen sei. Auch wir sehen die Vorteile des Charcoat-T_3-Tests in der großen Einfachheit der Testmethodik, die eine schnelle und sichere Durchführung, auch für kurzzeitig angelernte Kräfte, ermöglicht. Das Prinzip, Testergebnisse durch Bezugnahme auf ein Kontrollserum zu bestimmen, erscheint uns beim Charcoat-T_3-Test aufgrund der dis-

kutierten Unsicherheitsfaktoren notwendig, da Unregelmäßigkeiten bei der Testdurchführung von geringem Einfluß bleiben. Nachteilig wirkt sich bei diesem Prinzip aus, daß die Konstanz der Kontrollseren und der Aktivitäten der einzelnen T_3-Testbestecke vorausgesetzt wird. Sie ist nach unserer Erfahrung beim Charcoat-T_3-Test im allgemeinen ausreichend. Die Reproduzierbarkeit des Charcoat-T_3-Tests ist zufriedenstellend.

An anderer Stelle wurde ein Kostenvergleich verschiedener T_3-Testmethoden, darunter auch des Charcoat-T_3-Tests durchgeführt (7). Dabei schneidet der Charcoat-T_3-Test für kleine und mittlere Testserien kostenmäßig nicht ungünstig ab. Bei großer Testfrequenz ist der eigene T_3-Test billiger.

Dem praktisch tätigen Arzt kann der Charcoat-T_3-Test bei dem täglichen Problem der Differentialdiagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen und vegetativer Dystonie als primär orientierender Schilddrüsentest von großem Nutzen sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Der Charcoat-T_3-Test wurde bei 182 Patienten simultan mit dem seit Jahren bewährten eigenen Trijodthyronin-in-vitro-Test durchgeführt. Als Testergebnis werten wir jeweils den Mittelwert einer Doppelbestimmung.

Der geprüfte Test verwendet anstelle eines Ionenaustauschers (eigener T_3-Test) hämoglobin-überzogene Aktivkohle und ist methodisch einfach durchzuführen. Innerhalb des von der Herstellerfirma angegebenen Verwendungszeitraums und darüber hinaus konnten wir keine Alterung des Testsatzes nachweisen. Allerdings ergeben sich Hinweise auf eine gewisse Inkonstanz der Aktivitäten der einzelnen Testbestecke einer Lieferung und ebenso des Kontrollserums verschiedener Chargen. Eine Folge davon ist die etwas geringere Präzision des Charcoat-T_3-Tests gegenüber dem eigenen T_3-Test.

Beide Testarten haben jedoch annähernd die gleiche diagnostische Treffsicherheit. Insbesondere werden strumektomierte Patienten und Patienten mit toxischem Adenom gut in Übereinstimmung mit der klinischen Symptomatik klassifiziert. Zwischen den Ergebnissen beider Tests besteht eine hohe Korrelation.

Dem Referenten, Herrn

Professor Dr. med. Wilhelm B ö r n e r

gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, die hilfreiche Unterstützung der Arbeit sowie sein stets vorhandenes Verständnis.

Dem Direktor der Klinik, Herrn

Professor Dr. med. Hans F r a n k e

danke ich ergebenst für die Übernahme des Korreferats und die Erlaubnis, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn

Dipl.-Phys. Erich M o l l

danke ich aufrichtig für die vorbildliche Betreuung der Arbeit und seine unermüdliche Hilfsbereitschaft.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Albano, J., R. P. Ekins:
The fundamental principles governing the attainment of high sensitivity and precision in radioimmunoassay techniques, and their exemplification in a method for the assay of serum insulin.
Acta endocr. (Kbh.) 138 (1969) 2

2. Börner, W., M. Hohbach, E. Moll, H. Bayer:
Die Treffsicherheit des ^{131}J-Trijodthyronin-in-vitro-Tests in der Schilddrüsendiagnostik.
Klin. Wschr. 44 (1966) 973

3. Börner, W., W. Hohbach, E. Moll, H. Kaffarnik:
Der ^{131}J-Trijodthyronin-in-vitro-Test in der Schilddrüsendiagnostik.
Med. Welt (Stuttg.) 1964, 832

4. Börner, W., M. Lautsch, E. Moll:
Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen; Bedeutung der Anamnese und der klinischen Symptomatik.
Med. Welt (Stuttg.) 1965, 18

5. Börner, W., E. Moll, H. Bayer:
Schilddrüsenszintigraphie mit Technetium 99m.
Med. Welt (Stuttg.) 1965, 1151

6. Börner, W., E. Moll, W. Romen:
Zur Methodik des ^{131}J-Trijodthyronin-in-vitro-Tests.
Nucl.-Med. (Stuttg.) 5 (1965) 76

7. Börner, W., E. Moll, G. Ruppert, E. Rauh, P. Naumann:
Simultane Prüfung verschiedener Methoden des Trijodthyronin-in-vitro-Tests.
Nucl.-Med. (Stuttg.) 8 (1969) i. Dr.

8. Braverman, L. E., A. E. Forster, L. W. Mead:
The charcoal T_3 ratio. An in vitro test of thyroid function.
J. Amer. med. Ass. 199 (1967) 469

9. Cartouzou, G., R. Depieds, S. Lissitzky:
Caractérisation par électrophorèse en gélose des fractions protéiques sériques capables de fixer la thyroxine ("thyroxine-binding proteins") chez l'homme et chez différents animaux à sang chaud.
Rev. franc. Étud. clin. biol. 6 (1961) 1075

10. Clark, F., D. B. Horn:
Assessment of thyroid function by the uptake of I-131 triiodothyronine.
J. clin. Endocr. 25 (1965) 39

11. Crispell, K. R., J. Coleman, H. Hyer:
Factors affecting the binding capacity of human erythrocytes for I^{131}-labeled l-thyroxine and l-triiodothyronine.
J. clin. Endocr. 17 (1957) 1305

12. Deiss, W. P., E. C. Albright, F. C. Larson:
Comparison of in vitro serum protein binding of thyroxin and triiodothyronine.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 84 (1953) 513

13. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen,
7. Aufl. Geigy, Basel 1968

14. Doering, P., R. Schmele:
Ergebnisse des J^{131}-Trijodthyronintestes mit einem Ionenaustauscherharz. In: Strahlenforschung und Strahlenbehandlung, Bd. IV, S. 272. Urban & Schwarzenberg, München 1963

15. Firmenmitteilung NEN/Picker:
Charcoat T-3; Diagnostic kit to aid in the diagnosis of thyroid condition.
Picker Nuclear, New York (1967) RPH-672.5001

16. Franke, H.:
Manuskript und Vortrag. Stilfibel für Mediziner.
2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1969

17. Freedberg, A. S., M. W. Hamolsky:
The usefulness of the in vitro erythrocyte uptake of I^{131} triiodothyronine in the diagnosis and therapy of thyroid disorders.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. 5, S. 161.
Urban & Schwarzenberg, München 1963

18. Friis, T.:
On the mechanism of the in vitro uptake of ^{131}I labelled l-triiodothyronine by human erythrocytes.
Acta endocr. (Kbh.) 33 (1960) 134

19. Graul, E. H., W. Stumpf, A. Kreje:
Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Schilddrüsendiagnostik mit J^{131} markiertem Trijodthyronin.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.
Bd. 5, S. 194. Urban & Schwarzenberg, München 1963

20. Hamolsky, M. W., A. Golodetz, A. S. Freedberg:
The plasma protein-thyroid hormone complex in man. III. Further studies on the use of the in vitro red blood cell uptake of I^{131}-l-triiodothyronine as a diagnostic test of thyroid function.
J. clin. Endocr. 19 (1959) 103

21. Hamolsky, M. W., M. Stein, A. S. Freedberg:
The thyroid hormone-plasma protein complex in man. II. A new in vitro method for study of "uptake" of labelled hormonal components by human erythrocytes.
J. clin. Endocr. 17 (1957) 33

22. Herbert, V., C. Gottlieb, K.-S. Lau, S. Silver:
Studies of Charcoal separation of free from bound hormones in biologic fluids: Application to adsorption of I^{131}-triiodothyronine (T_3) from serum by charcoal as an in vitro test of thyroid function.
Fed. Proc. 24 (1965) 254

23. Herbert, V., C. Gottlieb, K.-S. Lau, L. R. Wasserman:
Intrinsic factor assay.
Lancet 2 (1964) 1017

24. Herbert, V., K.-S. Lau, C. W. Gottlieb, S. J. Bleicher:
Coated charcoal immunoassay of insulin.
J. clin. Endocr. 25 (1965) 1375

25. Herbert, V., C. W. Gottlieb, K.-S. Lau, P. Gilbert, S. Silver:
Adsorption of I^{131}-triiodothyronine (T_3) from serum by charcoal as an in vitro test of thyroid function.
J. Lab. clin. Med. 66 (1965) 814

26. Hollander, C. S., V. V. Odak, T. E. Prout, S. P. Asper jr.:
An evaluation of the role of prealbumin in the binding of thyroxine.
J. clin. Endocr. 22 (1962) 617

27. Horst, W., S. R. Rösler:
Der Transport des Hormonjods im menschlichen Serum, untersucht mit Papierelektrophorese und Radiojod. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Existenz von sog. Zwischenfraktionen.
Klin. Wschr. 31 (1953) 13

28. Horster, F. A., E. Klein:
Die Anwendung von radioaktivem Trijodthyronin zur Diagnostik der Schilddrüsenfunktion in vitro.
Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 983

29. Irvine, W. J., R. M. Standeven:
Serum tri-iodothyronine uptake using charcoal in the assessment of thyroid function.
J. Endocr. 41 (1968) 31

30. Kuni, H., E. H. Graul, A. Brase:
Ein 6-min-in-vitro-Test für die Schilddrüsenfunktion mit verbesserter Treffsicherheit.
Direct information Nuklearmedizin, 1/66

31. Löhr, H., R. Montz:
Die Brauchbarkeit des T_3-Testes in der Schilddrüsendiagnostik.
44. Tgg. d. Dtsch. Röntgenges. Hamburg 1968, Beiheft zu Fortschr. Röntgenstr. 1969, 141

32. McAdams, G. B., R. F. Reinfrank:
Resin sponge modification of the I^{131} T_3 test.
J. Nucl. Med. 5 (1964) 112

33. Mitchell, M. L.:
Resin uptake of radiothyroxine in sera from non-pregnant and pregnant women.
J. clin. Endocr. 18 (1958) 1437

34. Mitchell, M. L., M. E. O' Rourke, A. B. Harden:
Resin uptake of radiothyroxine from serum in thyroid disease and in pregnancy.
J. clin. Endocr. 21 (1961) 1448

35. Mitchell, M. L., A. B. Harden, M. E. O' Rourke:
The in vitro resin sponge uptake of triiodothyronine- I^{131} from serum in thyroid disease and in pregnancy.
J. clin. Endocr. 20 (1960) 1474

36. Pain, R. W., R. K. Oldfield:
Survey of thyroid function.
Techn. Bull. Regist. Med. Techn. 39 (1969) 139

37. Rabinowitz, J. L., B. Shapiro:
A chromatic method utilizing Sephadex for the separation of free-iodide, protein-bound and unbound triiodothyronine in sera. A clinical correlation with the Hamolsky T-3 RBC uptake method (108 cases).
J. Nucl. Med. 3 (1962) 417

38. Robbins, J., J. E. Rall:
Effects of triiodothyronine and other thyroxine analogues on thyroxine-binding in human serum.
J. clin. Invest. 34 (1955) 1331

39. Robbins, J., J. E. Rall:
Zone electrophoresis in filter paper of serum I^{131} after radiojodide administration.
Proc. Soc. exp. Biol. 81 (1952) 530

40. Scholer, J. F.:
A simple measure of thyro-binding by plasma: A test of thyroid function.
J. Nucl. Med. 3 (1962) 41

41. Sterling, K., M. Tabachnik:
Resin-uptake of I^{131}-triiodothyronine as a test of thyroid function.
J. clin. Endocr. 21 (1961) 456

42. Støa, K. F., T. Thorsen:
Determination of testosterone in urine by the use of displacement analysis.
Acta endocr. (Kbh.) 138 (1969) 14

43. Taylor, K., D. Winikoff, W. Davies:
Resin uptake of ^{131}I-labelled triiodothyronine as a test of thyroid function.
Aust. Ann. Med. 13 (1964) 240

44. Weber, E.:
Grundriß der biologischen Statistik.
6. Aufl., Fischer, Stuttgart, 1967, S. 100

45. Woldring, M. G., A. Bakker, H. Doorenboos:
The uptake of ^{131}I-triiodothyronine by resin. An in vitro test of thyroid function.
Acta endocr. (Kbh.) 37 (1961) 607

46. Young, R. W., W. C. Nicholas, P. A. McGregor, I. Rusted:
The in vitro radioactive triiodothyronine uptake of erythrocytes as a test of thyroid function.
Canad. med. Ass. J. 83 (1960) 1160

L E B E N S L A U F

Am 20. März 1943 wurde ich als erster Sohn des Lehrers Alexander Rutz und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Vogelsang, in Hamburg geboren.

Nach Ausbombung und Kriegsende übersiedelten meine Eltern zunächst nach Mittelberg bei Coburg, 1952 dann nach Coburg. Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Mittelberg und Coburg. 1953 trat ich in das dortige Humanistische Gymnasium Casimirianum ein, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte. Im gleichen Jahr begann ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Im Frühjahr 1965 bestand ich dort die ärztliche Vorprüfung. Im 2. und 3. klinischen Semester studierte ich in Wien, dann setzte ich mein Studium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg fort. Hier bestand ich am 17. Dezember 1968 die ärztliche Prüfung. Seit dem 15. 1. 1969 arbeite ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Wolfgang Rutz

DRUCK: BÖHLER KG, 87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10